


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07B 39/00, C07C 17/20, 45/63, 201/12, C07D 213/61, 239/30	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/32832 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. September 1997 (12.09.97)
---	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00970
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Februar 1997 (28.02.97)

(30) Prioritätsdaten:
 196 08 791.0 7. März 1996 (07.03.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
 HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
 Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): APPEL, Wolfgang [DE/DE];
 Taunusstrasse 74A, D-65779 Kelkheim (DE). PASENOK,
 Sergej [DE/DE]; Am Flachsland 56, D-65779 Kelkheim
 (DE). KLEINER, Hans-Jerg [DE/DE]; Altkönigstrasse 11a,
 D-61476 Kronberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, KR, RU, US, europäisches
 Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
 LU, MC, NL, PT, SE).

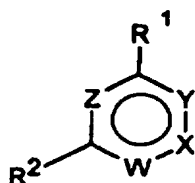
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING FLUORINATED AROMATICS AND FLUORINATED NITROGEN-CONTAINING HETERO-AROMATICS

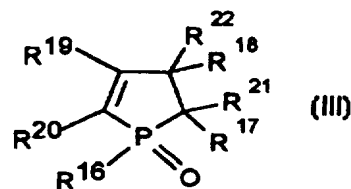
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FLUORIERTEN AROMATEN UND FLUORIERTEN STICKSTOFFHALTIGEN HETEROAROMATEN

(57) Abstract

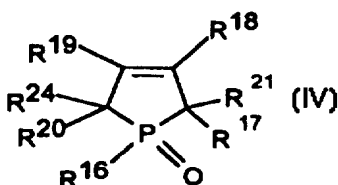
The production of fluorinated aromatic compounds of general formula (I), in which W, X, Z, R¹ and R² have the meanings given in the description, from corresponding Cl or Br-containing compounds with fluorides, e.g. KF, with halogen exchange in a reaction medium, is known. According to the invention, the "halex" reaction (exchange of a halogen for fluorine) is performed in a reaction medium containing compounds of general formula (III), (IV) and/or (V) in which R¹⁶ to R²⁴ have the meaning given in the description. This provides



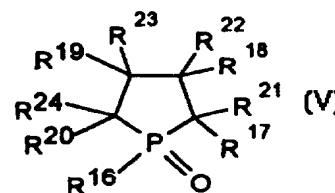
(I)



(III)



(IV)



(V)

a particularly advantageous process in which gentler conditions may be applied while providing higher output and fewer by-products. Fluorinated aromatic compounds of formula (I), e.g. are used as intermediate products for active agent synthesis.

(57) Zusammenfassung

Es ist bekannt, fluorierte aromatische Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin W, X, Y, Z, R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung annehmen können, aus korrespondierenden, Cl oder Br enthaltenden Verbindungen mit Fluoriden wie z.B. KF unter Halogenaustausch in einem Reaktionsmedium herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Halorexreaktion in einem Reaktionsmedium enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV) und/oder (V), worin R¹⁶ bis R²⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzt, durchgeführt. Hierdurch gelingt es besonders vorteilhaft ein Verfahren bereitzustellen, welches die Anwendung schonenderer Bedingungen unter gleichzeitig hoher Ausbeute bei weniger Nebenprodukthanfall zuläßt. Fluorierte aromatische Verbindungen der Formel (I) z.B. als Intermediate für die Wirkstoffsynthese.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

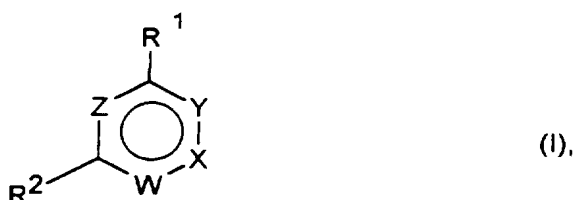
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von fluorierten Aromaten und fluorierten stickstoffhaltigen Heteroaromaten

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von fluorierten aromatischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

W N oder CR³ ist,

X N oder CR⁴ ist,

Y N oder CR⁵ ist,

Z N oder CR⁶ ist,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO₂, CF₃, CN, CHO, COF, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SCF₃, SO₂CF₃, COOR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂R¹⁰, COR¹¹ oder OR¹² sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe R¹ bis R⁶ zusammen -OC-NR¹³-CO- sind,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, linear oder verzweigt, Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Arylalkyl, sein können, und sowohl die Alkylreste als auch die Arylalkylreste gegebenenfalls bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein können, wobei sie bevorzugt CF₃ und CHal_xH_{3-x} sein können, und

2

gegebenenfalls zwei oder mehr der Reste R^1 bis R^{13} zu einem oder mehreren Ringen miteinander verbunden sind, wobei der oder die Ringe 3 bis 7 Ringglieder aufweisen können,

mit den Maßgaben, daß

- (i) W, X und Y nicht gleichzeitig N sein dürfen;
- (ii) wenigstens einer der Reste R^1 bis R^6 Fluor sein muß; und
- (iii) a) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und
b) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 alle Wasserstoff sein dürfen,

durch Umsetzung von der Formel I entsprechenden Verbindungen, worin jedoch derjenige der Reste R^1 bis R^6 , welcher in Formel I Fluor sein muß, Cl oder Br ist,

mit Fluoriden der allgemeinen Formel II

MeF

(II)

worin

Me für Na, K, Cs, Rb, $\text{N}(\text{R}^{14})_4$ oder $\text{P}(\text{R}^{15})_4$ steht,

wobei die vier Reste R^{14} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, linear oder verzweigt, sein können, wobei die Alkylreste wiederum beispielsweise mit aromatischen Resten substituiert sein können; und die vier Reste R^{15} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden, die Bedeutung von R^{14} besitzen können und zusätzlich auch noch Phenyl sein können; in einem Reaktionsmedium.

Die Substitution von aromatisch gebundenem Wasserstoff durch Fluor hat große Bedeutung für die Synthese von bioaktiven Substanzen respektive für die Herstellung von Vorstufen zu solchen Verbindungen. Ferner ist es allgemein bekannt, daß Fluor starke und oftmals unerwartete Effekte auf die biologische Aktivität von chemischen Verbindungen hat. Der Austausch von Wasserstoff gegen Fluor in einem biologisch aktiven Molekül führt oft zu einer analogen Verbindung mit erhöhter oder modifizierter biologischer Wirkung.

Neben der Direktfluorierung ist die Herstellung von Fluoraromaten durch Austausch eines Halogens (Cl, Br) gegen Fluor (sogenannter "Halalexprozess") eine äußerst wertvolle Reaktion, die von großer industrieller Bedeutung ist.

Zum näheren druckschriftlichen Stand der Technik werden die

D1 = Finger et al., J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 430,

D2 = DE-A 27 24 367,

D3 = EP-A-0 164 619,

D4 = Dmowski et al., J. Fluor. Chem., 41(2) (1988) 241,

D5 = Banks et al., J. Fluor. Chem., 46 (1990) 529,

D6 = Clark et al., Tetrahedron Lett., 28 (1987), 111,

D7 = Deutsch et al., Synth. Chem., 55 (1991), 335,

D8 = JP-A-87 105 097,

D9 = JP-A-90 83 364,

D10= Pews et al., J. Fluor., Chem., 50 (1990) 365 ff.,

D11= CA 105:60401c zu JP 61 50 945,

D12= CA 104:129611v zu JP 60 237 051,

D13= CA 115:135672j zu JP 03 077-850 A,

D14= CA 109:92482d zu DE 36 37 156 und

D15= CA 113:175049b zu JP 02 111-624

genannt.

Die Patente und Publikationen D1 bis D5 beschreiben allgemein die Herstellung von Fluoraromaten durch direkten Austausch von Halogenatomen mit KF, CsF oder $(\text{Alk})_4\text{N}^+\text{F}^-$. Allerdings wird wegen der hohen Kosten von CsF oder $(\text{Alk})_4\text{N}^+\text{F}^-$ zur Zeit industriell ausschließlich KF benutzt. Dessen Anwendung weist jedoch eine Reihe gravierender Nachteile auf.

Die Löslichkeit von KF in den meisten aprotischen organischen Lösungsmitteln ist im allgemeinen sehr gering und liegt im Bereich von etwa 10^{-3} mol/l oder weniger. Dies bedeutet eine niedrige Konzentration von Fluorid-Ionen in Lösung und führt zu de facto langen Reaktionszeiten, einem hohen Energieverbrauch und zu hohen Apparatkosten. Außerdem ergibt sich hieraus auch die Notwendigkeit bei hohen Temperaturen zu arbeiten, was häufig zur Bildung von Nebenprodukten führt.

Der Cl-F Austausch findet bei aktivierten Aromaten üblicherweise bei Temperaturen im Bereich von etwa 100 bis 200 °C und bei nicht aktivierten Aromaten bei Temperaturen im Bereich von etwa 250 bis 400 °C statt. Bei gering oder nicht aktivierten Aromaten sind besonders drastische Reaktionsbedingungen nötig (vgl. D10), wobei zahlreiche Nebenprodukte entstehen. Die Reaktionen können in einem Lösemittel oder ohne Lösemittel durchgeführt werden. Die besten Ergebnisse lassen sich jedoch unter Verwendung von aprotischen, hochpolaren Lösemitteln als Reaktionsmedium erzielen.

Als Lösemittel wurden Acetonitril (CH_3CN), Dimethylformamid (DMFA), Dimethylacetamid (DMAA), N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetramethylensulfon (Sulfolan oder TMS), Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA), Pyridylnitril (PyrCN) oder Benzonitril (PhCN) verwendet.

CH_3CN und DMFA sind wegen ihrer niedrigen Siedepunkte (80 °C bzw 150 °C) nur für den Austausch von hoch aktivierten Halogenatomen geeignet. Hohe Ausbeuten an fluorhaltigen Produkten erzielt man häufig unter Verwendung von DMSO als Lösemittel, dessen hervorragendes Lösevermögen für anorganische Salze bekannt ist. Allerdings führt die niedrige thermische Stabilität von DMSO zu einer Zerstörung in $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ und $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$. Diese Zersetzungsprodukte wiederum führen zu einer

entsprechend starken und nach Möglichkeit zu vermeidenden Geruchsbelastung.

In der Regel nimmt die Geschwindigkeit der Fluorierung mit KF beim gleichen Substrat in Abhängigkeit vom Lösemittel folgendermaßen zu: Acetonitril (CH_3CN) – N-Methylpyrrolidon (NMP) – Tetramethylensulfon (Sulfolan) – Dimethylsulfoxid (DMSO) (vergl. D6).

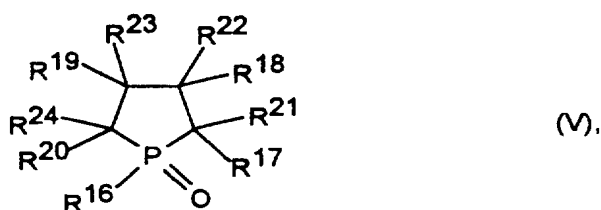
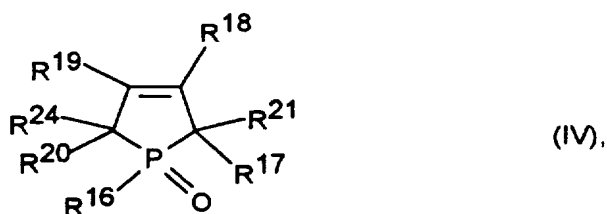
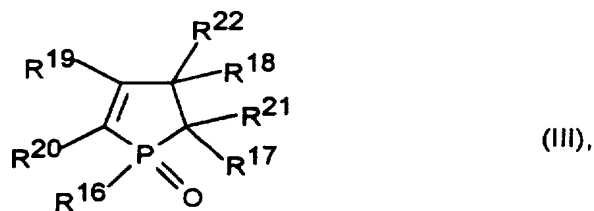
Hervorragende Eigenschaften als Lösemittel für Halex-Reaktionen zeigt (HMPA), das aber wegen seiner Toxizität für industrielle Prozesse nicht in Frage kommt.

Um die Löslichkeit von KF im Reaktionsgemisch zu erhöhen und dementsprechend seine Fluorierungsaktivität zu verbessern, sind zahlreiche Katalysatoren verwendet worden. So propagiert die D7 den Zusatz von Kronenethern oder Polyethylenglykol (PEG), während die D8 und D9 die Zugabe von Ammonium- bzw. Phosphoniumsalzen vorschlagen. Ein Zusatz von Katalysatoren bedeutet jedoch im allgemeinen höhere Kosten. Es wird eine zusätzliche Abwasserbelastung verursacht und häufig katalysieren die Zusätze nicht in befriedigender Weise.

Angesichts des hierin angegebenen und diskutierten Standes der Technik war es mithin Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren der eingangs erwähnten Gattung anzugeben, das die Herstellung definierter Zielverbindungen in guter Ausbeute mit hoher Selektivität erlaubt. Das neue Verfahren soll für den großtechnischen Einsatz tauglich sein, möglichst wenig umweltbelastend und gleichzeitig mit relativ einfachen Mitteln kostengünstig zu realisieren sein. Dabei soll das Verfahren insbesondere von den oben erwähnten Nachteilen, die bislang den im Stand der Technik vorhandenen Verfahren anhaften, möglichst weitgehend frei sein.

Gelöst werden diese sowie weitere nicht näher angegebene Aufgaben durch ein Verfahren der eingangs erwähnten Art mit dem Merkmal des kennzeichnenden Teils des Anspruches 1. Zweckmäßige Abwandlungen des Verfahrens der Erfindung werden in den von Anspruch 1 abhängigen Unteransprüchen unter Schutz gestellt. Eine zur Erfindung gehörende Verwendung ist Gegenstand der Ansprüche 11 und 12.

Dadurch, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in einem Reaktionsmedium enthaltend 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxide der allgemeinen Formel V,



worin

R^{16} ein Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, der linear oder verzweigt sein kann, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl, OR^{25} oder $NR^{26}R^{27}$ ist, wobei R^{25} bis R^{27} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, der linear oder verzweigt sein kann, und

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, Phenyl oder einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, linear oder verzweigt, bedeuten,

durchgeführt wird, gelingt es besonders vorteilhaft ein Verfahren bereitzustellen,

welches die bekannten Verfahren sowohl hinsichtlich der Selektivität, der Ausbeute als auch der Qualität der resultierenden Verfahrensprodukte in nicht ohne weiteres vorhersehbarer Weise verbessert.

Es wurde überraschend gefunden, daß es bei Verwendung der an sich literaturbekannten Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV und/oder V als Lösemittel zu einer starken Reaktionsbeschleunigung kommen kann, wodurch die Halex-Reaktion bei erheblich niedrigerer Temperatur und damit unter deutlich schonenderen Bedingungen durchgeführt werden kann, als es bislang möglich war. Hierdurch wird gleichfalls die Bildung von Nebenprodukten zurückgedrängt oder vollständig vermieden.

Insbesondere weist das Verfahren der Erfindung folgende Vorteile auf:

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V sind hochsiedende, thermisch stabile, nicht oder nur äußerst gering toxische Flüssigkeiten.

Gleichzeitig ist die Löslichkeit von beispielsweise KF in Reaktionsmedien der allgemeinen Formeln III bis V wesentlich besser, besonders bei erhöhten Temperaturen, als in TMS, NMP, DMAA und vergleichbar mit DMSO, so daß die Fluorierung von Aromaten mittels Halogenaustausch ohne großen technischen Aufwand vollständig stattfindet und die Reaktionszeit und der Energieverbrauch reduziert werden.

Darüberhinaus ist die thermische Belastbarkeit von Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V deutlich höher im Vergleich zum beispielsweise im Stand der Technik bekannten und häufig eingesetzten DMSO. So werden nach 7 Tagen bei 250 °C maximal 1,4 % kohleartige Zersetzungsprodukte gefunden, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel V mit R^{17} bis R^{24} = Wasserstoff und R^{16} = Methyl eingesetzt wird.

Unter anderem dadurch ist der Einsatz von Verbindungen der allgemeinen Formel III bis V in oder als Reaktionsmedien für die Halex-Reaktion insgesamt gesehen ein

umweltfreundlicher chemischer Prozess.

Schließlich decken die Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V ein breites Spektrum von Siedepunkten ab, so daß durch gezielte Auswahl einer geeigneten Verbindung in Abhängigkeit vom Siedepunkt des erwarteten Zielprodukts in fast allen Fällen eine Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Fluorierung durch destillative Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgen kann.

Hierdurch ist es ferner möglich, auch die Verbindungen der allgemeinen Formel III bis V zu isolieren und falls gewünscht wieder zu recyclieren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III bis V können im Rahmen der Erfindung diese Vorteile bereits dann zur Verfügung stellen, wenn sie in Reaktionsmedien für die Halex-Reaktion enthalten sind. D. h., daß sie einen Zusatz zu einem ansonsten gebräuchlichen Reaktionsmedium für die Fluorierung mittels Halogenaustausch darstellen. Hierdurch lassen sich die Vorteile der Erfindung bereits erzielen. Der Anteil an Verbindung der allgemeinen Formeln III bis V ist dabei variabel, da schon kleine Zusätze eine positive Beeinflussung der Halex-Reaktion zu gewährleisten in der Lage sind. Der Anteil an Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V, die im Reaktionsmedium erfindungsgemäß enthalten ist, beträgt vorzugsweise 1,0 bis 100 mol-%, insbesondere 5,0 bis 80 mol-% und besonders bevorzugt 10 bis 60 mol-%, bezogen auf die der Formel I entsprechenden Verbindung, worin jedoch derjenige der Reste R^1 bis R^6 , welcher in Formel I Fluor ist, Cl oder Br ist.

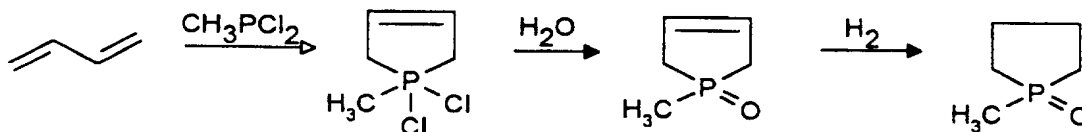
Zweckmäßig ist insbesondere ein Anteil von mehr als 50 Gew.-% (wt/wt) bezogen auf das gesamte Gewicht des Reaktionsmediums.

In besonderer Verfahrensvariante ist es jedoch bevorzugt, 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxide der allgemeinen Formel V als Reaktionsmedium für die Halex-Reaktion einzusetzen. Damit ist gemeint, daß der wesentliche Teil des Reaktionsmediums durch die

genannten Verbindungen gebildet wird. Dann treten die erfindungsgemäßen Vorteile besonders ausgeprägt hervor. Hierbei sind zwar auch nebengeordnete Mengen anderer Lösungs- oder Verdünnungsmittel nicht ausgeschlossen, deren Zusatz ist jedoch auf geringe Anteile (< 10 Gew-% (wt/wt)) beschränkt.

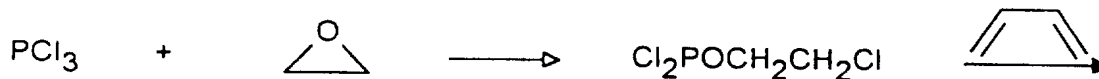
Die als Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel erfindungsgemäß in Frage kommenden 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkylphospholan-1-oxide der allgemeinen Formel V sind zum überwiegenden Teil kommerziell erhältlich und damit verfügbar. Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V, welche nicht käuflich verfügbar sind, lassen sich auf einfache Weise nach dem Fachmann geläufigen Verfahren synthetisieren. Beispiele für Synthesen finden sich unter anderem in der DE-A 28 26 621 oder der DE-A 35 14 451.

Beispielsweise geht eine besonders bevorzugte Herstellungsrute für 1-Methyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid (Verbindung IVa) vom Butadien aus und verläuft entsprechend der folgenden Reaktionsskizze 1:

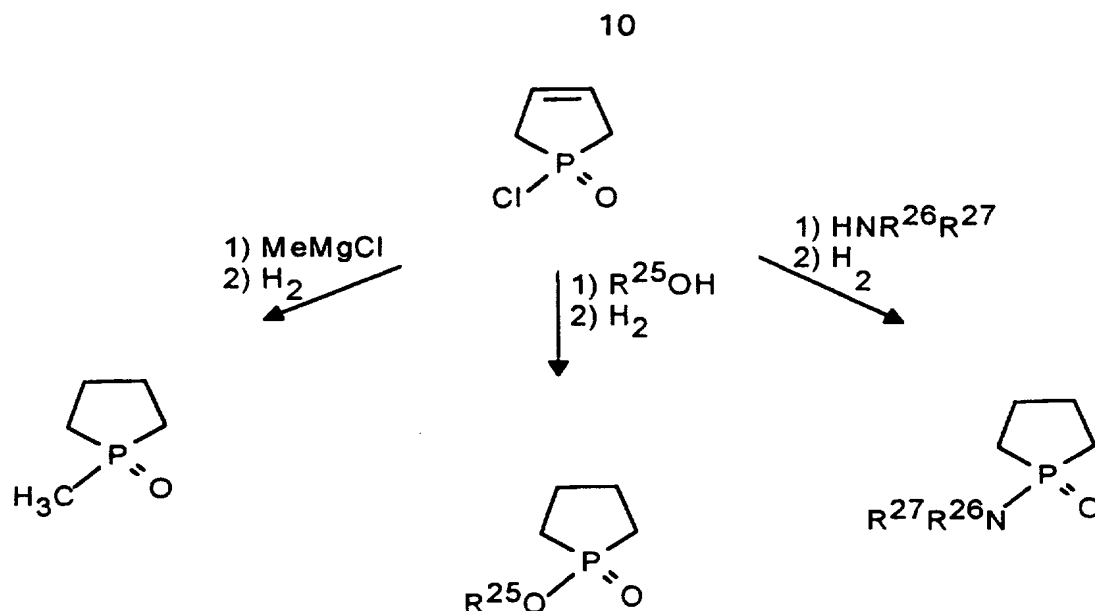


Reaktionsskizze 1

Weitere beispielhafte Routen zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V starten beim Ethylenoxid (vgl. Reaktionsskizze 2).



Reaktionsskizze 2



Die genannten Reaktionsmedien können wie bereits erwähnt als Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Zusatz zu solchen Mitteln eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in reiner Form oder im Gemisch von mehr als einer Verbindung eingesetzt werden.

Die verschiedenen zu den allgemeinen Formeln III bis V gehörenden Verbindungen haben unterschiedliche Siedepunkte. Je nach Siedepunkt der aromatischen Edukte und Produkte und abhängig von der angestrebten Produktaufarbeitung kann eine für jeden einzelnen Fall maßgeschneiderte Verbindung oder eine optimale Mischung mehrerer Verbindungen der Formeln III bis V ausgewählt werden, sei es als Zusatz zu anderen Reaktionsmedien, sei es als Reaktionsmedium in reiner Form oder im Gemisch.

Zu bevorzugt erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen gehören unter anderem

- 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
- 1-Ethyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
- 1-n-Propyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
- 1-iso-Propyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
- 1-n-Butyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
- 1-iso-Butyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,

1-sec-Butyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Pentyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Hexyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-Methyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-Ethyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Propyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-iso-Propyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Butyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-iso-Butyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-sec-Butyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Pentyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-n-Hexyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid,
1-Methyl-phospholan-1-oxid,
1-Ethyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Propyl-phospholan-1-oxid,
1-iso-Propyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Butyl-phospholan-1-oxid,
1-iso-Butyl-phospholan-1-oxid,
1-sec-Butyl-phospholan-1-oxid,
1-tert-Butyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Pentyl-phospholan-1-oxid,
1-neo-Pentyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Hexyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Heptyl-phospholan-1-oxid,
1-n-Octyl-phospholan-1-oxid,
1-Dimethylamino-phospholan-1-oxid,
1-Diethylamino-phospholan-1-oxid, und/oder
1-Phenoxy-phospholan-1-oxid.

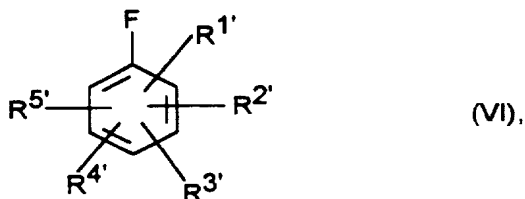
Besonders bevorzugt unter den Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V sind im Rahmen der Erfindung 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid (gleich Verbindung IIIa), 1-Methyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid (gleich Verbindung IVa) und/oder 1-Methyl-phospholan-1-oxid (gleich Verbindung Va), d.h. vorteilig wird die

Fluorierung durch Halogenaustausch in einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV und/oder V durchgeführt wird, worin R^{16} Methyl bedeutet und R^{17} bis R^{24} Wasserstoff sind.

In besonders zweckmäßiger Weise ist das erfindungsgemäße Verfahren weiters dahingehend modifiziert, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in 1-Alkyl-phospholan-1-oxiden der allgemeinen Formel V durchgeführt wird, ganz besonders zweckmäßig ist 1-Methyl-phospholan-1-oxid (gleich Verbindung Va).

Das erfindungsgemäße Verfahren ist auf eine Vielzahl von zur allgemeinen Formel I korrespondierenden Verbindungen anwendbar, wobei hierzu auch solche Substrate zu rechnen sind, die Strukturen der Formel I als aromatische Untereinheit in einem größeren Molekül umfassen.

In zweckmäßiger Verfahrensmodifikation werden im Rahmen der Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel VI



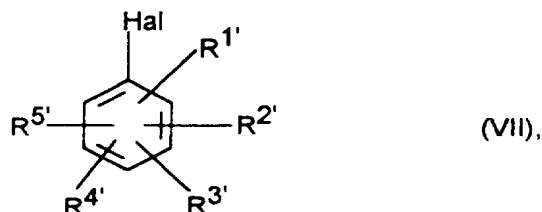
worin

$R^{1'}$ bis $R^{5'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , COOR^7 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ zusammen $-\text{OC}-\text{NR}^{13}-\text{CO}-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I, wobei, für den Fall, daß die Verbindung der Formel VI eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und für den Fall, daß die Verbindung der Formel VI eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus

13

der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ alle Wasserstoff sein dürfen,

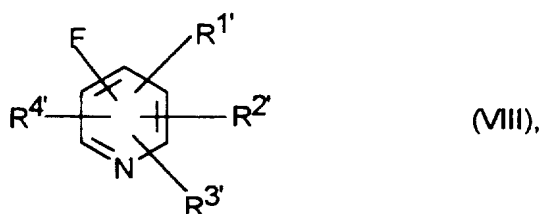
aus Verbindungen der allgemeinen Formel VII



worin

Hal für Cl oder Br steht und $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ die bei Formel VI angegebene Bedeutung besitzen, hergestellt.

Mit gutem Erfolg werden erfindungsgemäß auch Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

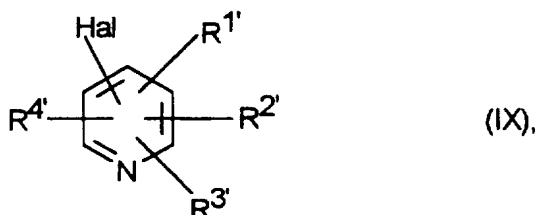


worin

$R^{1'}$ bis $R^{4'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , COOR^7 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ zusammen $-\text{OC}-\text{NR}^{13}-\text{CO}-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I, wobei, für den Fall, daß die Verbindung der Formel VIII eine heteroaromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und für den Fall, daß die Verbindung der Formel VIII eine heteroaromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3

Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ alle Wasserstoff sein dürfen,

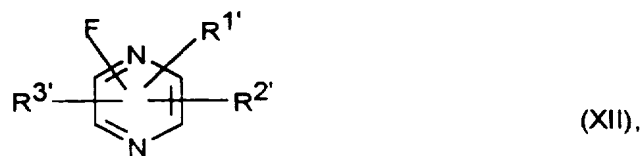
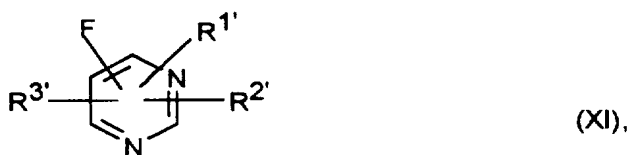
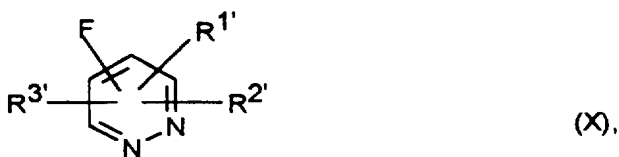
aus den entsprechenden chlorierten oder bromierten Verbindungen der allgemeinen Formel IX



worin

$R^{1'}$ bis $R^{4'}$ die Bedeutung wie bei Formel VIII haben und Hal für Cl oder Br steht hergestellt.

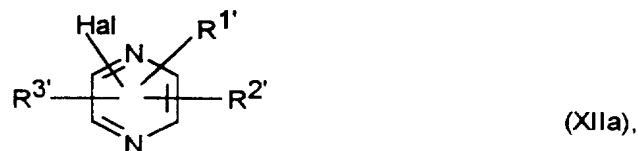
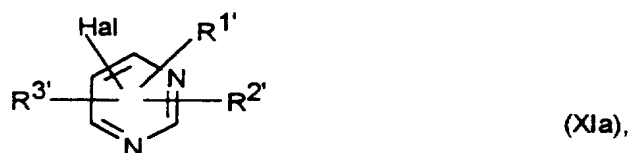
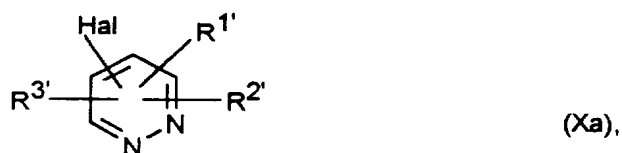
Schließlich läßt sich das erfindungsgemäße Verfahren in besonders bevorzugter Ausgestaltung auch dazu nutzen, Verbindungen der allgemeinen Formel X, XI und XII oder XIII



worin

$R^{1'}$ bis $R^{3'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , $COOR^7$, $CONR^8R^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder wo es möglich ist zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{3'}$ zusammen $-OC-NR^{13}-CO-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I,

aus den entsprechenden chlorierten oder bromierten Verbindungen der allgemeinen Formeln Xa, XIa und XIIa oder XIIIa

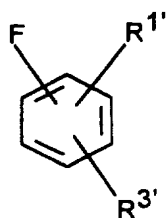


worin

$R^{1'}$ bis $R^{3'}$ die bei den Formeln X bis XIII angegebene Bedeutung besitzen und Hal für Cl oder Br steht, herzustellen.

Insbesondere bei den stickstoffhaltigen Heteroaromaten, wie den

Pyridinabkömmlingen der Formel VIII versteht es sich, daß auch solche fluorierten Aromaten mit Erfolg herstellbar sind, die Bestandteil eines größeren Molekülverbands sind, wie es mit folgender Formel VIIIa angedeutet werden kann:



(VIIIa),

worin

die Reste R' die bei Formel VIII angegebene Bedeutung besitzen.

Weiters bevorzugt ist es im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahren, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch bei Temperaturen im Bereich von etwa Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums oder der Edukte, welche zu Verbindungen der allgemeinen Formel I korrespondieren, durchgeführt wird, je nachdem, welche Siedetemperatur niedriger ist. Hierbei ist verglichen zu den bislang bekannten Verfahren insbesondere hervorzuheben, daß die Temperaturen üblicherweise niedriger gehalten werden können, ohne daß im Hinblick auf die Geschwindigkeit der Reaktion Einbußen hinzunehmen wären.

In zweckmäßiger Ausgestaltung kennzeichnet sich das erfindungsgemäße Halalex-Verfahren dadurch, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch bei Temperaturen im Bereich von etwa 40 °C bis etwa 270 °C durchgeführt wird. In besonders bevorzugter Modifikation liegen die Reaktionstemperaturen im Bereich von etwa 60 °C bis etwa 220 °C.

Zu den erfindungsgemäß einsetzbaren Fluorierungsmitteln gehören grundsätzlich alle Verbindungen der Formel II (MeF), worin Me für ein Alkali-Metall, Ammonium, Phosphonium oder einen vom Ammonium oder Phosphonium abgeleiteten Alkylammonium- bzw. Alkyl- oder Arylphosphoniumrest steht. Zweckmäßig sind Verbindungen wie Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Cäsiumfluorid, Tetramethylammoniumfluorid sowie weitere Tetraalkylammoniumfluoride, in denen

Alkyl für Ethyl, n-Propyl, n-Butyl steht. Besonders zweckmäßig ist auch Tetraphenylphosphoniumfluorid. Unter den im Rahmen der Erfindung mit Erfolg einsetzbaren Fluor liefernden Verbindungen der allgemeinen Formel II (MeF) ist jedoch auf Grund seines niedrigen Preises besonders Kaliumfluorid bevorzugt.

Die Fluorierungsmittel werden in einer Menge eingesetzt, die ausreicht, das gewünschte Maß des Halogenaustauschs zu erreichen. Bevorzugt ist ihr stöchiometrischer Einsatz bezogen auf die Menge der Ausgangsverbindung, welche zur Verbindung der Formel I korrespondiert. Bevorzugt ist auch ein Einsatz im Überschuß, besonders bevorzugt die 1,1 bis 2,0-fache molare Menge bezogen auf die Mol der zu ersetzenden Halogenatome in der oder den Ausgangsverbindungen.

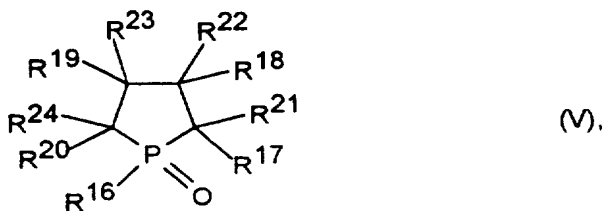
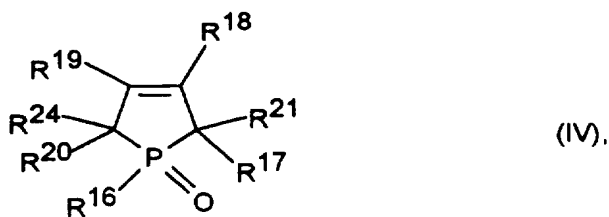
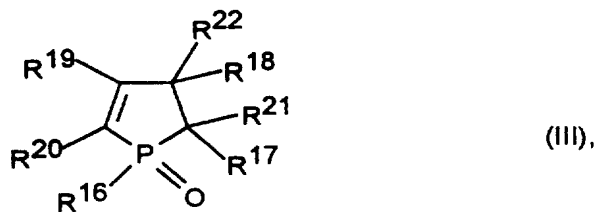
Die an sich besonders hohe Effizienz der erfindungsgemäß eingesetzten Reaktionsmedien kann gegebenenfalls durch Zugabe von katalytisch wirkenden Verbindungen weiter verbessert werden. Allgemein lassen sich alle dem Fachmann hierfür z. B. aus den eingangs zitierten Literaturstellen bekannten Katalysatoren einsetzen. Zu den einsetzbaren Katalysatoren gehören unter anderem $(R'')_4N^+Hal^-$ mit Hal gleich Cl oder Br und R'' gleich C_1 - C_4 -Alkyl, linear oder verzweigt; $(R''')_4P^+Hal^-$ mit Hal gleich Cl oder Br und R''' gleich C_1 - C_4 -Alkyl, linear oder verzweigt, oder Aryl, bevorzugt Phenyl; Kronenether; Polyethylenglykole und/oder Pyridiniumsalze. Besonders vorteilig gestaltet sich das Verfahren der Erfindung bei Zusatz katalytisch wirksamer Mengen von Tetramethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, 18-crown-6, PEG und/ oder $R^{28}R^{29}N$ -p-Pyridinium- R^{30} , worin R^{28} bis R^{30} bevorzugt einen Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen bedeuten, der linear oder verzweigt sein kann.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Fluorierung kann wie bereits angedeutet vorteilig durch destillative Auftrennung des Reaktionsgemisches erfolgen und ermöglicht es die Lösemittel zu isolieren und zu recyclieren. Zur wäßrigen Aufarbeitung wird das Gemisch in einen Überschuß Wasser gegossen und die angefallenen Produkte werden abfiltriert oder mit organischen Lösemitteln extrahiert.

Die Extraktion der Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V kann dabei auf einfache Weise und vollständig aus Reaktionslösungen in Perforatoren kontinuierlich mit Dichlor- oder Trichlormethan erfolgen.

Die angestrebten Zielprodukte fallen gemäß der erfindungsgemäßen Vorgehensweise in außerordentlicher Reinheit an. So sind nach der hierin beschriebenen Verfahrensweise in der Regel Produkte mit einem Reinheitsgrad des Rohprodukts > 90 % erhältlich. Bemerkenswert ist zum Beispiel, daß außer den Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V kaum Verunreinigungen extrahierbar sind und daß dann nach Abzug des Lösungsmittels Rohprodukte erhalten werden, die > 95 % rein sind.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxiden der allgemeinen Formel V,



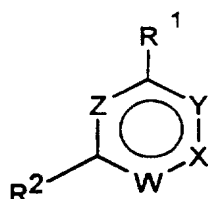
worin

R¹⁶ ein Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, der linear oder verzweigt sein kann, Phenyl,

Benzyl, Cycloalkyl, OR^{25} oder $NR^{26}R^{27}$ ist, wobei R^{25} bis R^{27} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, der linear oder verzweigt sein kann, und

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, Phenyl oder einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, linear oder verzweigt, bedeuten,

als Reaktionsmedium, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Zusatz zu solchen Medien und Mitteln zu den Ausgangsverbindungen bei der Herstellung von fluorierten aromatischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

worin

W N oder CR^3 ist,

X N oder CR^4 ist,

Y N oder CR^5 ist,

Z N oder CR^6 ist,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , $COOR^7$, $CONR^8R^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 zusammen $-OC-NR^{13}-CO-$ sind,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, linear oder verzweigt, Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Arylalkyl, sein können, und sowohl die Alkylreste als auch die Arylalkylreste gegebenenfalls bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein können, wobei sie

bevorzugt CF_3 und $\text{CHal}_x\text{H}_{3-x}$ sein können, und

gegebenenfalls zwei oder mehr der Reste R^1 bis R^{13} zu einem oder mehreren Ringen miteinander verbunden sind, wobei der oder die Ringe 3 bis 7 Ringglieder aufweisen können,

mit den Maßgaben, daß

- (i) W, X und Y nicht gleichzeitig N sein dürfen;
- (ii) wenigstens einer der Reste R^1 bis R^6 Fluor sein muß; und
- (iii) a) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und

b) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 alle Wasserstoff sein dürfen,

durch Umsetzung von der Formel I entsprechenden Verbindungen, worin jedoch derjenige der Reste R^1 bis R^6 , welcher in Formel I Fluor sein muß, Cl oder Br ist, mit Fluoriden der allgemeinen Formel II



worin

Me für Na, K, Cs, Rb, $\text{N}(\text{R}^{14})_4$ oder $\text{P}(\text{R}^{15})_4$ steht,

wobei die vier Reste R^{14} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, linear oder verzweigt, sein können, wobei die Alkylreste wiederum beispielsweise mit aromatischen Resten substituiert sein können; und die vier Reste R^{15} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden, die Bedeutung

von R¹⁴ besitzen können und zusätzlich auch noch Phenyl sein können.

Dabei ist ganz besonders bevorzugt, die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel III bis V nicht nur in einem Reaktionsmedium sondern als Reaktionsmedium selbst, was bedeutet ohne Zugabe weiterer Verdünnungs- oder Lösungsmittel.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung des Gegenstands der Erfindung.

Beispiele

Beispiele 1 bis 14 und Vergleichsbeispiele 1 bis 12a

In einem Dreihalskolben mit Thermometer und Blasenähler werden 0,1 mol organischer Substrate in 50 ml Lösemittel vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß (N₂) 0,12 bis 0,2 mol Kaliumfluorid KF (für jedes Chloratom) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf eine bestimmte Temperatur geheizt und für eine bestimmte Zeit (siehe Tabelle 1). Aus dem Reaktionsgemisch werden von Zeit zu Zeit Proben gezogen und so das Voranschreiten der Reaktion und der Umsatz mittels Gaschromatographie kontrolliert. Wenn kein Edukt mehr detektiert werden kann, wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in einen Überschuß Wasser gegossen und die festen Bestandteile wurden abfiltriert, gegebenenfalls zur Gewinnung flüssiger Produkte mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltene Produktmischung kann mit GC, GCMS und ¹⁹F NMR analysiert werden. Die weitere Reinigung der Produkte erfolgt durch Umkristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln oder fraktionierte Destillation bei Atmosphärendruck oder unter vermindertem Druck.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Beispielen eingesetzten Substrate, die zur Fluorierung durch Halogenaustausch verwendeten

Reaktionsmedien, die weiteren Umsetzungsbedingungen, den Umsatz sowie die Ausbeute an Gesamtprodukt.

Tabelle 1

Versuch Nr.	Edukte/ Produkte	Löse- mittel	Zeit [h]	T [°C]	Umsatz [%]	Ausb. [%]
Vgl. 1	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	TMS	5	170	6	
Vgl. 1a*	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	TMS	8	235- 240	82	
Vgl. 1b*	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	TMS	5	180	85	
Vgl. 2	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	NMP	5	170	19	
Vgl. 3	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	DMSO	5	170	61	
Bsp. 1	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	1*)	5	170	85	
Bsp. 2	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	2*)	4,5	170	86	
Bsp. 3	4-Nitrochlorbenzol/ 4-Nitrofluorbenzol	3*)	3,5	165	100	96
Vgl. 4	2-Nitrochlorbenzol/ 2-Nitrofluorbenzol	DMSO	5	170	42	
Bsp. 4	2-Nitrochlorbenzol/ 2-Nitrofluorbenzol	3*)	5	170	82	
Vgl. 5	2-Nitrochlorbenzol/ 2-Nitrofluorbenzol	DMSO	6,5	170	64	
Vgl. 5a*	2-Nitrochlorbenzol/ 2-Nitrofluorbenzol	Phtal.- dichlor.	10	210	85	87
Bsp. 5	2-Nitrochlorbenzol/ 2-Nitrofluorbenzol	3*)	4,5	170	99	79
Vgl. 6	2,4-Dinitrochlorbenzol/ 2,4-Dinitrofluorbenzol	DMSO	3	60	72	
Vgl. 7	2,4-Dinitrochlorbenzol/ 2,4-Dinitrofluorbenzol	CH ₃ CN	3	60	8	
Bsp. 6	2,4-Dinitrochlorbenzol/ 2,4-Dinitrofluorbenzol	3*)	3	60	76	
Vgl. 8	2,4-Dinitrochlorbenzol/ 2,4-Dinitrofluorbenzol	DMSO	5	60	95	81
Bsp. 7	2,4-Dinitrochlorbenzol/ 2,4-Dinitrofluorbenzol	3*)	5	60	100	87
Vgl. 9	2-Fluoro-3,5-dichlorpyridin/ 2,3-Difluoro-5-chlorpyridin	DMSO	5	160	5	
Bsp. 8	2-Fluoro-3,5-dichlorpyridin/ 2,3-Difluoro-5-chlorpyridin	3*)	5	160	45	

Tabelle 1 fortgesetzt

Versuch Nr.	Edukte/ Produkte	Löse- mittel	Zeit [h]	T [°C]	Umsatz [%]	Ausb. [%]
Vgl. 10	2-Fluoro-3,5-dichlorpyridin/ 2,3-Difluoro-5-chlorpyridin	DMSO	13	160	24	
Bsp. 9	2-Fluoro-3,5-dichlorpyridin/ 2,3-Difluoro-5-chlorpyridin	3*)	8	160	61	55
Vgl. 11	2,4-Dichlornitrobenzol/ 2,4-Difluornitrobenzol	DMSO	1,5	140	69	
Vgl. 11a*	2,4-Dichlornitrobenzol/ 2,4-Difluornitrobenzol	Pyridyl- nitril	6	170- 180	73	
Bsp. 10	2,4-Dichlornitrobenzol/ 2,4-Difluornitrobenzol	3*)	1,5	140	100	86
Bsp. 11	1,3,5-Trichlorbenzol/ 1,3-Dichlor-5-fluorbenzol, 1,3-Difluorchlorbenzol	3*)	8	210	60 40	} 88
Bsp. 12	3,4-Dichlor-benzol..fluorid/ 3-Chlor-4-fluor-benzol fluorid	3*)	14	210	95	78
Vgl. 12a*	2,4-Dichlorbenzaldehyd/ 2,4-Difluorbenzaldehyd	TMS	15	210- 220		68
Bsp. 13	2,4-Dichlorbenzaldehyd/ 2,4-Difluorbenzaldehyd	3*)	8	190	99	71
Bsp. 14	2,5-Dichlor-4-amino-pyrimidin/ 2-fluor-5-chlor-4-amino- pyrimidin	3*)	6	150	100	76

1*) = 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid = Verbindung
IIIa

2*) = 1-Methyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxid = Verbindung
IVa

3*) = 1-Methyl-phospholan-1-oxid = Verbindung Va

Ausb. = Ausbeute

Vgl. 1a* = Vergleichsbeispiel entnommen aus D11

Vgl. 1b* = Vergleichsbeispiel entnommen aus D15, Zusatz von
Tetraphenylphosphonium als Katalysator

Vgl. 5a* = Vergleichsbeispiel entnommen aus D12

Vgl. 11a* = Vergleichsbeispiel entnommen aus D13, Zusatz von
Tetraphenylphosphonium als Katalysator

Vgl. 12a* = Vergleichsbeispiel entnommen aus D14

Beispiel 15

Herstellung von 2,4,6-Trifluorpyrimidin durch Umsetzung von 2,4,6-Trichlorpyrimidin in Gegenwart von 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid.

Man legt in einem 1,5 l Vierhalskolben, der mit Thermometer, Rührer und Rückflußkühler mit Blasenzähler bestückt ist, 183 g (1 mol) 2,4,6-Trichlorpyrimidin, 228 g KF (4 mol) und 20 g (0,17 mol) 1-Methyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxid und 400 ml Sulfolan vor. Anschließend erhitzt man unter Rühren 3 Std. auf 100 °C. Nach Beendigung der Umsetzung destilliert man das Produkt (2,4,6-Trifluorpyrimidin) unter reduziertem Druck in eine Vorlage und reinigt es anschließend durch Destillation. Umsatz 100 %, Ausbeute 127 g (95 %) d.T..

Vergleichsbeispiel 13

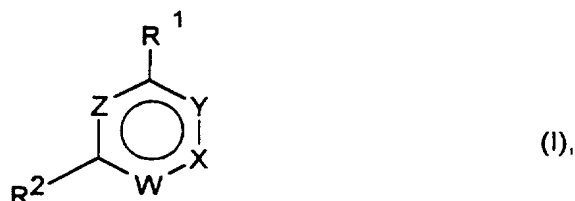
Herstellung von 2,4,6-Trifluorpyrimidin durch Umsetzung von 2,4,6-Trichlorpyrimidin mit KF in Sulfolan-Lösung.

Man setzt 183 g (1 mol) 2,4,6-Trichlorpyrimidin, 228 g (4 mol) KF und 400 ml Sulfolan ein und arbeitet wie in Beispiel 15 beschrieben. Der Umsatz (bezogen auf 2,4,6-Trifluorpyrimidin) beträgt 42 % (Ausbeute 35 %).

Weitere Vorteile und Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den nachfolgenden Patentansprüchen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von fluorierten aromatischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

W N oder CR³ ist,

X N oder CR⁴ ist,

Y N oder CR⁵ ist,

Z N oder CR⁶ ist,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO₂, CF₃, CN, CHO, COF, SO₂F, SO₂Cl, OCF₃, SCF₃, SO₂CF₃, COOR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂R¹⁰, COR¹¹ oder OR¹² sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe R¹ bis R⁶ zusammen -OC-NR¹³-CO- sind,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, linear oder verzweigt, Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Arylalkyl, sein können, und sowohl die Alkylreste als auch die Arylalkylreste gegebenenfalls bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein können, wobei sie bevorzugt CF₃ und CHal_xH_{3-x} sein können, und

gegebenenfalls zwei oder mehr der Reste R¹ bis R¹³ zu einem oder mehreren Ringen miteinander verbunden sind, wobei der oder die Ringe 3 bis 7 Ringglieder aufweisen können,

mit den Maßgaben, daß

- (i) W, X und Y nicht gleichzeitig N sein dürfen;
- (ii) wenigstens einer der Reste R^1 bis R^6 Fluor sein muß; und
- (iii) a) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 NO_2 , CF_3 , CN , CHO , COOH , COCl , COF , SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und

b) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 alle Wasserstoff sein dürfen,

durch Umsetzung von der Formel I entsprechenden Verbindungen, worin jedoch derjenige der Reste R^1 bis R^6 , welcher in Formel I Fluor sein muß, Cl oder Br ist,

mit Fluoriden der allgemeinen Formel II



(II)

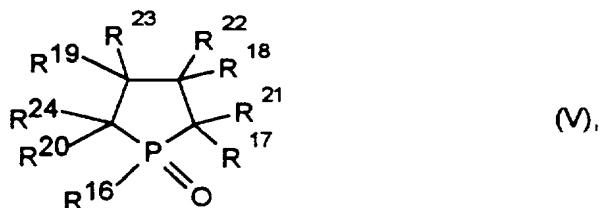
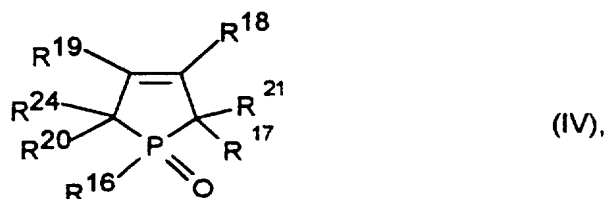
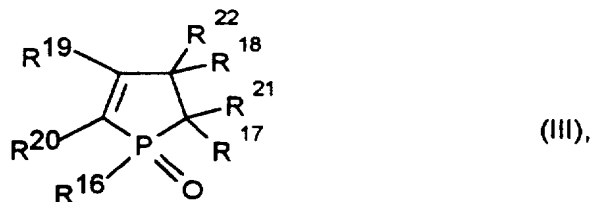
worin

Me für Na, K, Cs, Rb, $\text{N}(\text{R}^{14})_4$ oder $\text{P}(\text{R}^{15})_4$ steht,

wobei die vier Reste R^{14} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, linear oder verzweigt, sein können, wobei die Alkylreste wiederum beispielsweise mit aromatischen Resten substituiert sein können; und die vier Reste R^{15} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden, die Bedeutung von R^{14} besitzen können und zusätzlich auch noch Phenyl sein können;

in einem Reaktionsmedium

dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in einem Reaktionsmedium enthaltend 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxide der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxide der allgemeinen Formel V,



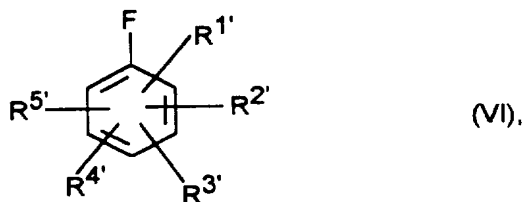
worin

R¹⁶ ein Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, der linear oder verzweigt sein kann, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl, OR²⁵ oder NR²⁶R²⁷ ist, wobei R²⁵ bis R²⁷ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, der linear oder verzweigt sein kann, und

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, Phenyl oder einen C₁₋₈-Alkyl-Rest, linear oder verzweigt, bedeuten,

durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxiden der allgemeinen Formel V als Reaktionsmedium durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in 1-Alkyl-phospholan-1-oxiden der allgemeinen Formel V durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch in einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV und/oder V durchgeführt wird, worin R^{16} Methyl und R^{17} bis R^{24} Wasserstoff bedeuten.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel VI



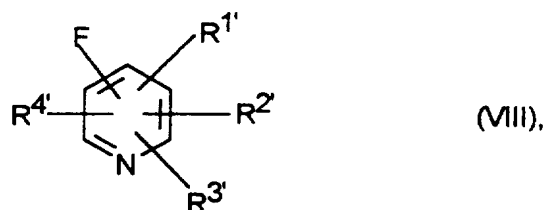
worin

$R^{1'}$ bis $R^{5'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , COOR^7 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ zusammen $-\text{OC}-\text{NR}^{13}-\text{CO}-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I, wobei, für den Fall, daß die Verbindung der Formel VI eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und für den Fall, daß die Verbindung der Formel VI

eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{5'}$ alle Wasserstoff sein dürfen,

aus den entsprechenden chlorierten oder bromierten Verbindungen hergestellt werden.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

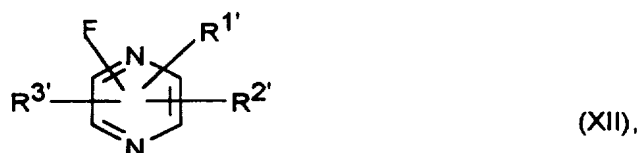
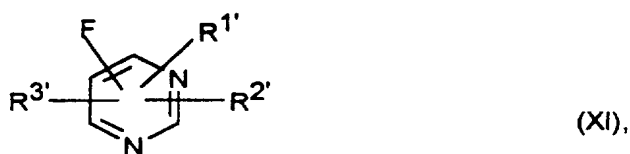
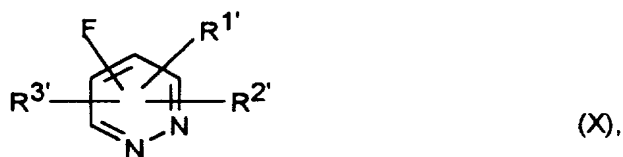


worin

$R^{1'}$ bis $R^{4'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , COOR^7 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ zusammen $-\text{OC}-\text{NR}^{13}-\text{CO}-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I, wobei, für den Fall, daß die Verbindung der Formel VIII eine heteroaromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COOH, COCl, COF, SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und für den Fall, daß die Verbindung der Formel VIII eine heteroaromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3

Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{4'}$ alle Wasserstoff sein dürfen, aus den entsprechenden chlorierten oder bromierten Verbindungen hergestellt werden.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel X, XI und XII oder XIII

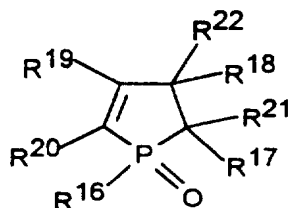


worin

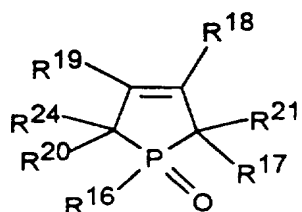
$R^{1'}$ bis $R^{3'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , COOR^7 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder wo es möglich ist zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe $R^{1'}$ bis $R^{3'}$ zusammen $-\text{OC}-\text{NR}^{13}-\text{CO}-$ sind, mit R^7 bis R^{13} wie bei Formel I,

aus den entsprechenden chlorierten oder bromierten Verbindungen hergestellt werden.

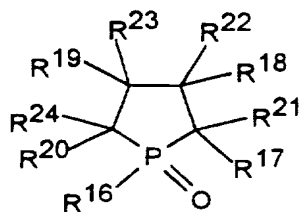
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch bei Temperaturen im Bereich von etwa Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums oder der Eduktverbindung, welche der Verbindung der allgemeinen Formel I entspricht, durchgeführt wird, je nachdem, welche Siedetemperatur niedriger ist.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorierung durch Halogenaustausch bei Temperaturen im Bereich von etwa 40 °C bis etwa 270 °C durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsmedium mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V in einer Menge von 1,0 bis 100 mol% bezogen auf die der Formel I entsprechenden Verbindung enthält, worin jedoch derjenige der Reste R¹ bis R⁶, welcher in Formel I Fluor ist, Cl oder Br ist.
11. Verwendung von 1-Alkyl-2,3-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel III, 1-Alkyl-2,5-dihydro-1H-phosphol-1-oxiden der allgemeinen Formel IV und/oder 1-Alkyl-phospholan-1-oxiden der allgemeinen Formel V,



(III),



(IV),



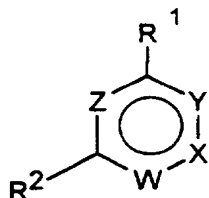
(V),

worin

R^{16} ein Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, der linear oder verzweigt sein kann, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl, OR^{25} oder $NR^{26}R^{27}$ ist, wobei R^{25} bis R^{27} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, der linear oder verzweigt sein kann, und

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, Phenyl oder einen C_{1-8} -Alkyl-Rest, linear oder verzweigt, bedeuten,

als Reaktionsmedium, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Zusatz zu solchen Medien und Mitteln für die Ausgangsverbindungen bei der Herstellung von fluorierten aromatischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

worin

W N oder CR^3 ist,

X N oder CR^4 ist,

Y N oder CR^5 ist,

Z N oder CR^6 ist,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, F, Cl, Br, J, NO_2 , CF_3 , CN, CHO, COF, SO_2F , SO_2Cl , OCF_3 , SCF_3 , SO_2CF_3 , $COOR^7$, $CONR^8R^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} oder OR^{12} sind oder zwei in ortho-Stellung zueinander befindliche Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 zusammen $-OC-NR^{13}-CO-$ sind,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , gleich oder verschieden, unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, linear oder verzweigt, Aryl, bevorzugt Phenyl, oder Arylalkyl, sein können, und sowohl die Alkylreste als auch die Arylalkylreste

gegebenenfalls bis zu dreifach mit Halogen substituiert sein können, wobei sie bevorzugt CF_3 und $\text{CHal}_x\text{H}_{3-x}$ sein können, und

gegebenenfalls zwei oder mehr der Reste R^1 bis R^{13} zu einem oder mehreren Ringen miteinander verbunden sind, wobei der oder die Ringe 3 bis 7 Ringglieder aufweisen können,

mit den Maßgaben, daß

- (i) W, X und Y nicht gleichzeitig N sein dürfen;
- (ii) wenigstens einer der Reste R^1 bis R^6 Fluor sein muß; und
- (iii) a) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mono-kernhalogenierte Verbindung ist, wenigstens einer der verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 NO_2 , CF_3 , CN , CHO , COOH , COCl , COF , SO_2F , SO_2Cl , SO_2CF_3 , CONR^8R^9 , SO_2R^{10} , COR^{11} ist; und

b) für den Fall, daß die Verbindung der Formel I eine aromatische mehrfach-kernhalogenierte, bevorzugt 3 Halogensubstituenten am aromatischen Kern aufweisende, Verbindung ist, die verbleibenden Reste aus der Gruppe R^1 bis R^6 alle Wasserstoff sein dürfen,

durch Umsetzung von der Formel I entsprechenden Verbindungen, worin jedoch derjenige der Reste R^1 bis R^6 , welcher in Formel I Fluor sein muß, Cl oder Br ist,

mit Fluoriden der allgemeinen Formel II

MeF

(II)

worin

Me für Na, K, Cs, Rb, $\text{N}(\text{R}^{14})_4$ oder $\text{P}(\text{R}^{15})_4$ steht,

wobei die vier Reste R^{14} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, linear oder verzweigt, sein können, wobei die Alkylreste

wiederum beispielsweise mit aromatischen Resten substituiert sein können; und die vier Reste R^{15} , unabhängig voneinander, gleich oder verschieden, die Bedeutung von R^{14} besitzen können und zusätzlich auch noch Phenyl, sein können.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formeln III bis V als Reaktionsmedium eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/00970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07B39/00 C07C17/20 C07C45/63 C07C201/12 C07D213/61
C07D239/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 25 25 442 A (BAYER AG) 9 December 1976 see page 2 - page 5; claims ---	1
A	EP 0 523 671 A (HOECHST AG) 20 January 1993 see claims ---	1
A	US 5 315 043 A (FERNANDEZ RICHARD E ET AL) 24 May 1994 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 1997

Date of mailing of the international search report

20.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/00970

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2525442 A	09-12-76	BE 842584 A FR 2348174 A GB 1503408 A JP 51149201 A NL 7606092 A US 4044060 A	06-12-76 10-11-77 08-03-78 22-12-76 09-12-76 23-08-77
EP 0523671 A	20-01-93	DE 59205077 D ES 2083631 T JP 2501723 B JP 6157426 A US 5463148 A	29-02-96 16-04-96 29-05-96 03-06-94 31-10-95
US 5315043 A	24-05-94	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: utionales Aktenzeichen
PCT/EP 97/00970

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07B39/00 C07C17/20 C07C45/63 C07C201/12 C07D213/61
C07D239/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07B C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 25 25 442 A (BAYER AG) 9.Dezember 1976 siehe Seite 2 - Seite 5; Ansprüche ---	1
A	EP 0 523 671 A (HOECHST AG) 20.Januar 1993 siehe Ansprüche ---	1
A	US 5 315 043 A (FERNANDEZ RICHARD E ET AL) 24.Mai 1994 siehe das ganze Dokument -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7.Mai 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20.05.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonnevalle, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00970

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2525442 A	09-12-76	BE 842584 A	06-12-76
		FR 2348174 A	10-11-77
		GB 1503408 A	08-03-78
		JP 51149201 A	22-12-76
		NL 7606092 A	09-12-76
		US 4044060 A	23-08-77

EP 0523671 A	20-01-93	DE 59205077 D	29-02-96
		ES 2083631 T	16-04-96
		JP 2501723 B	29-05-96
		JP 6157426 A	03-06-94
		US 5463148 A	31-10-95

US 5315043 A	24-05-94	KEINE	
